	<p>COVID-19 Management:</p> <p>Protocollo Terapia Antivirale e Immunomodulanti</p> <p>Redazione: Elvio De Blasio, Marco Cascella</p> <p>Revisione: a cura del coordinamento</p>	<p>Versione 1 Revisione 1 Alberto Enrico Maraolo</p>
--	--	--

1. Prefazione

Anche se non esistono antivirali specifici contro il SARS-Cov-2, i farmaci antimalarici cloroquina e idrossicloroquina e gli anti-HIV lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, darunavir/ritonavir possono essere utilizzati quali opzioni terapeutiche.

Una delibera dell'AIFA pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale il 17 marzo 2020 ne autorizza l'utilizzo anche per i pazienti non gravi e in isolamento domiciliare con relativo rimborso da parte del SSN.

È probabile che le associazioni a base di darunavir, che ha un meccanismo d'azione molto simile a quello di lopinavir/ritonavir, potrebbero offrire dei vantaggi in termini di tollerabilità.

Diverse sperimentazioni sono in corso per valutare l'efficacia degli antivirali. Si segnala che un recente trial pubblicato su New England Journal of Medicine (199 pazienti trattati per 14 giorni con lopinavir/ritonavir) non ha evidenziato alcun beneficio rispetto al gruppo di controllo trattato con cure standard (solo una riduzione della mortalità, benché non significativa). Tuttavia, per trarne conclusioni definitive, considerando inoltre che la sperimentazione si è concentrata su pazienti gravi, si attendono i risultati di altri studi e conseguenti dati di EBM.

NB: trattandosi di uso off-label, alcune ASL (es. ASL NA/3 Sud) hanno predisposto apposito modulo con consenso informato.

La materia, pertanto, è quanto mai controversa. A tale proposito, l'AIFA, con una nota pubblicata l'1/4 e aggiornata il 2/4, da sistematizzare in una successiva determina, ritiene opportuno *“non raccomandare l'associazione di idrossicloroquina e lopinavir/ritonavir o darunavir/cobicistat... tale decisione è dettata dall'acquisizione di dati che, a fronte di evidenze ancora incerte di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione, indicano un rischio di potenziamento degli effetti tossici quando tali farmaci sono somministrati insieme”*.

Inoltre, nelle apposite schede informative aggiornate al 2/4, l'AIFA non consiglia l'associazione di azitromicina con uno dei tre antivirali comunemente disponibili (idrossicloroquina/cloroquina, lopinavir boosterato, darunavir boosterato): *“ciò è sostenuto dai dati di sicurezza attualmente disponibili che richiamano ulteriormente alla cautela in caso di associazione con farmaci che potrebbero potenziarne la tossicità in assenza di chiare evidenze di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione... non esiste alcuna prova che l'ulteriore aggiunta di antibiotici (es. azitromicina) sia sicura e che migliori l'evoluzione della malattia”*. In aggiunta, l'unica prova di efficacia dell'associazione tra azitromicina e idrossicloroquina deriva da un singolo studio francese non randomizzato.

Di seguito si riportano alcuni suggerimenti terapeutici, redatti sulla scorta delle evidenze fin qui disponibili, da esperienze sul campo ad opera di centri che hanno trattato un elevato numero di

pazienti e da quanto proposto dalle società scientifiche (SIMIT). Nello spirito dei protocolli proposti, provvederemo a fornire successivi aggiornamenti.

2. Schemi di terapia

-
- *Lopinavir/ritonavir* (Kaletra): 2 compresse (200/50 mg) BID per os. Disponibile sospensione orale (80 mg/20mg) dose: 5 ml BID per SNG [le compresse non si possono frantumare] per 5-7 gg.
 - o Indicazioni:
 - pazienti con sintomi respiratori lievi ma età > 70 anni e con comorbidità ad elevato rischio di mortalità;
 - pazienti con sintomi respiratori moderati (e/o Rx torace con quadro di polmonite);
 - pazienti con sintomi severi
 - o Attenzione all'interazione con: MIDAZOLAM, AMIODARONE, QUETIAPINA, RANUZOLINA,
 - o Possibili effetti collaterali: INSUFFICIENZA EPATICA, PANCREATITE
- *Darunavir* sospensione orale 200 ml da associare a *ritonavir* bustina 100 mg. In caso di carenza della sospensione di darunavir, esistono compresse di darunavir (800 mg 1 cp die) e *darunavir/cobicistat* (800/150 1 cp/die) [si possono frantumare e somministrare per SNG]. Tale associazione farmacologica può essere anche utilizzata nei pazienti che non tollerano lopinavir/ritonavir per disturbi gastrointestinali (diarrea).
- *Cloroquina*: 500 mg BID per 10 gg
- *Idrossicloroquina* (PLAQUENIL) 200mg BID per os anche SNG, previa dose da carico il primo giorno 400 mg BID. Monitorare glicemia (rischio ipoglicemia)
- *Favipiravir* (AVIGAN): in centri che hanno aderito a sperimentazione
- *Remdesevir* fiale 150 mg (uso compassionevole, non registrato in Italia). 200 mg di load e poi 100 mg al giorno ev in associazione a cloroquina o idrossicloroquina.
- *Tocilizumab* (in centri che hanno aderito alla sperimentazione): 8mg/kg sc eventualmente ripetibile
- *Altri immunomodulanti* (inibitori JAK, inibitori IL-1 --> necessaria valutazione multispecialistica e adesione a eventuali studi sperimentali specifici).

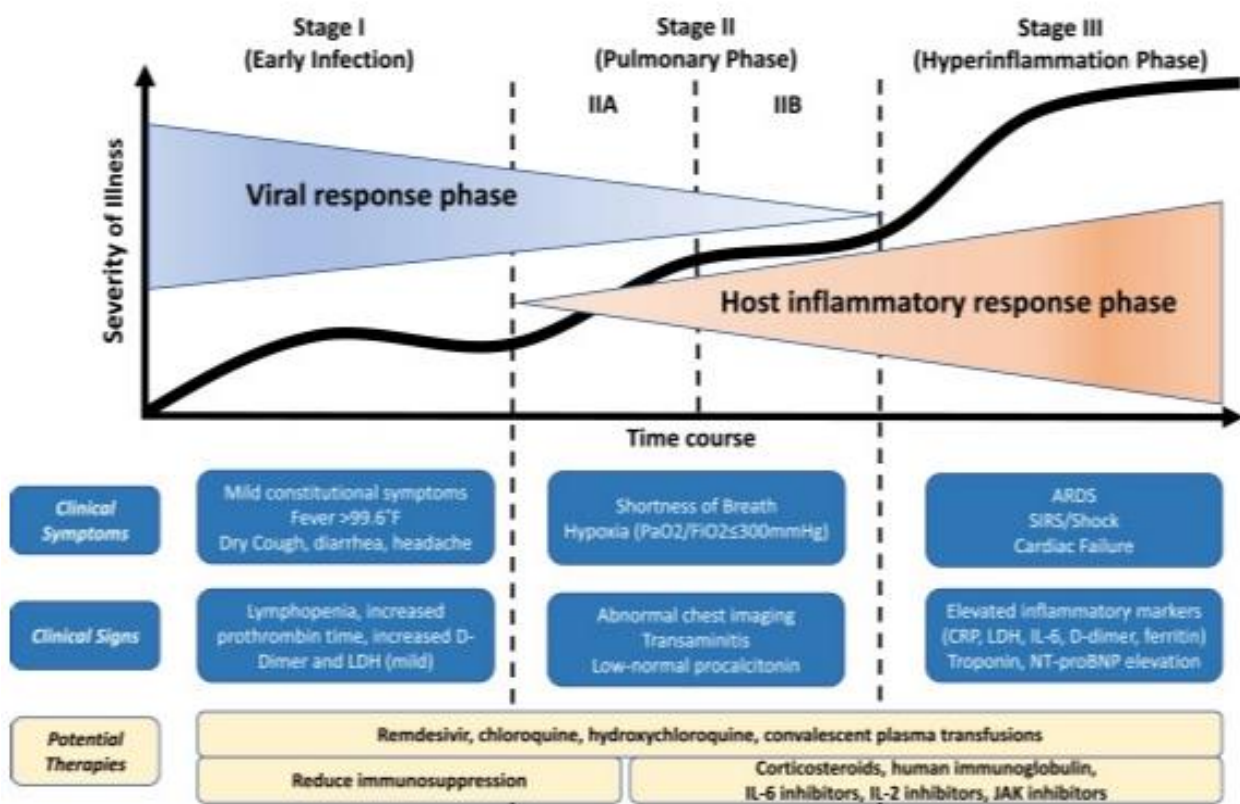
In carenza di Lopinavir/ritonavir è suggerito (SIMIT) associare darunavir (800 mg 1 cp die) + ritonavir bustina 100 mg o usare darunavir/cobicistat (800/150 1 cp/die)

3. Criteri di allocazione al trattamento

L'AIFA consiglia di riservare i tre antivirali comunemente disponibili (idrossicloroquina/cloroquina, lopinavir boosterato, darunavir boosterato) nei pazienti COVID-19 di minore gravità.

La scelta del trattamento dipende dalla combinazione di due fattori: severità della malattia (proposti vari score; Brescia-COVID respiratory severity scale [BCRSS] da parte della SIMIT) e sua stadiazione (vedere figura, tratta da ref. 2). Nelle fasi precoci predomina la replica virale ed è

mandataria la terapia antivirale. Nelle fasi più avanzate predomina la risposta infiammatoria: utile dunque un regime antivirale di seconda linea associato a terapia immunomodulante.



4. Schemi di terapia proposti

Forme lievi/Infezione precoce	Idrossiclorochina (oppure cloroquina) o Lopinavir/ritonavir (se non tollerato, darunavir boosterato)
Forme gravi/Infezione avanzata	Se I linea idrossiclorochina oppure cloroquina, considerare switch a lopinavir/ritonavir o a darunavir boosterato (o viceversa). Considerare la combinazione di remdesivir con idrossiclorochina o cloroquina. Considerare terapia immunomodulante.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- 1) *SIMIT. Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVID-19. Edizione 2.0, 13 marzo 2020. Available at: <http://www.simit.org/medias/1569-covid19-vademecum-13-03-202.pdf>*
- 2) *Siddiki HK et al. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. Journal of Heart and Lung Transplantation 2020, in press.*
- 3) *Cao B et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. NEJM 2020, in press.*
- 4) *AIFA. Schede informative sui farmaci utilizzati per emergenza COVID-19 e relative modalità di prescrizione. Available at: <https://www.aifa.gov.it/-/schede-informative-sui-farmaci-utilizzati-per-emergenza-covid-19-e-relative-modalita-di-prescrizione>*
- 5) *Gautret P et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. Available at: <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>*